

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 58013624
PUBLICATION DATE : 26-01-83

APPLICATION DATE : 20-07-81
APPLICATION NUMBER : 56112329

APPLICANT : MITSUI TOATSU CHEM INC;

INVENTOR : NITTA KAZUNARI;

INT.CL. : C08G 63/06

TITLE : PREPARATION OF POLYGLYCOLIC ACID

ABSTRACT : PURPOSE: To prepare a polyglycolic acid free from water, moldable by melting having high polymerization degree and suitable for surgical use, by polymerizing a glycolide using stannous octanate as the catalyst in the presence of a specific amount of a higher aliphatic alcohol at a specific reaction temperature.

CONSTITUTION: A polyglycolic acid is prepared by polymerizing a glycolide using stannous octanate as a catalyst, in the presence of a 10~18°C straight-chain aliphatic alcohol at 100~180°C. The amount of the stannous octanate is 0.01~0.05wt% of the glycolide and that of the alcohol is 0.5~2.8 times weight of the octanate. The alcohol acts as a catalysis promoter and a polymerization regulator and is harmless although it remains in the polymer as the terminal group. Lauryl alcohol is most preferable as the alcohol, and its amount is especially preferably 1.0~2.3 times weight of the stannous octanate.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭58-13624

⑫ Int. Cl.³
C 08 G 63/06

識別記号

厅内整理番号
7919-4 J

⑬ 公開 昭和58年(1983)1月26日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

④ ポリグリコール酸の製造方法

② 特願 昭56-112329
② 出願 昭56(1981)7月20日
② 発明者 高柳弘
大牟田市平原町300番地

⑦ 発明者 新田一成

大牟田市延命寺町213番地

⑦ 出願人 三井東圧化学株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2
番5号

明細書

1. 発明の名称

ポリグリコール酸の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. オクタン酸第一スズの存在下グリコライドの重合によるポリグリコール酸の製造法において、グリコライドに対しオクタン酸第一スズを0.01～0.05重量%、およびオクタン酸第一スズに対し0.5～2.8重量倍の炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールの存在下で、100～180℃の温度でグリコライドを重合させること、を特徴とするポリグリコール酸の製造方法。
2. オクタン酸第一スズに対し、炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールを1.0～2.3重量倍使用する特許請求の範囲第1項記載の方法。
3. 発明の詳細な説明

本発明は医療外科用に適した高分子状ポリグリコール酸の製造方法に関する。

ポリグリコール酸は固体の生体吸収性及び加水分解性を有する重合生成物であり重合度の高いポ

リグリコール酸は、繊維状物質や自己支持膜等に加工されて、縫合糸、または結合糸の如き無菌外科手術用材として、あるいは動物生体内に一定量の薬物を制御しながら連続投与するための器具として医学分野において有用な用途が開かれている。

従来、ポリグリコール酸はグリコライドを三弗化アンチモンや塩化第一スズの存在下に重合する製造方法が知られているが、これらの触媒は有毒であるためポリマー中に残存し、使用上問題があり、そのため無毒性安定剤として米国のFDAで認可されているオクタン酸第一スズを触媒として使用する重合方法もまた知られている。(『ポリマー(POLYMER) Vol.20, (1979), 1459頁)

上記「ポリマー」には、グリコライドをオクタン酸第一スズ0.03重量%及びラウリルアルコール0.01重量% (オクタン酸第一スズに対し0.3重量倍) の存在下、220℃の温度で重合する方法が記載されているが、本発明者らが追試した結果、得られたポリグリコール酸は高温重合のため着色

が著しく、また着色のない重合物を得るため、所定量以上のオクタン酸第一スズ触媒を使用しても220℃以下の温度で実施した場合生成物の重合度が上がりず、紡糸加工などのできる所望の物性を有するポリグリコール酸が得られないこともわかつた。

本発明者らは、無害のオクタン酸第一スズを用いたポリグリコール酸の製造方法を鋭意研究を重ねた結果、得られるポリマーは無色で、しかも溶融成型が可能な重合度の高い、ポリグリコール酸を得ることに成功し、本発明を完成させたものである。

即ち、本発明方法はオクタン酸第一スズの存在下グリコライドの重合によるポリグリコール酸の製造法において、グリコライドに対しオクタン酸第一スズを0.01～0.05重量%、およびオクタン酸第一スズに対し0.5～2.8重量倍の炭素数10～18の直鎖状脂肪族アルコールの存在下で、100～180℃の温度でグリコライドを重合させること、を特徴とするポリグリコール酸の製造

蒸留したものを使用するのが好ましく、オクタン酸第一スズの使用量は、原料であるグリコライドに対し0.01重量%から0.05重量%で使用する。触媒が0.01重量%より少ないと、重合度が大きくなりず、0.05重量%より多いと反応熱のために反応温度が上昇し温度コントロールが困難となり、同時に着色が著しくなる。好ましくは0.02～0.04重量%の範囲がよい。

本発明方法において使用する炭素数10～18の直鎖状アルコールは、カーデシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール等が使用でき、特定範囲内で用いる限り、これらを用いた場合所望のポリグリコール酸が得られる。アルコールは触媒促進剤、重合調節剤として作用し、目的的生成物のポリグリコール酸の末端残基として、ポリマー中に残存するが、これら直鎖状高級アルコールは天然に存在する油脂から選元により容易に入手できるものであり、実際上無害である。特にラウリルアルコールは評価もあり、好ましいア

方法である。

本発明方法で得られるポリグリコール酸は、重合度150～1500を有し、フェノール(10重量部)とトリクロルフェノール(7重量部)の混合溶媒中の温度0.5%，30±0.1℃で測定した時少くとも約1.0以上の固有粘度([η])を有する、紡糸などの加工に適したものである。

本発明方法の特徴は、無色の高分子量のポリマーを得るために、前記文献記載と比較してラウリルアルコールなどの高級脂肪族アルコールの使用量をオクタン酸第一スズ触媒に対し、多量に用いて、重合温度を低くして反応させるものであり、オクタン酸第一スズ触媒の促進剤と同時に重合調節剤として文献公知のラウリルアルコールなどの高級脂肪族アルコールを、特定範囲で使用される触媒に対し特定量を特定温度条件下で使用して重合することにより所望の目的重合物が得られるようになつたものである。

本発明方法において、触媒であるオクタン酸第一スズは、市販のものを10⁻³mmHgの真空中にて

ルコールである。

これら炭素数10から18の直鎖アルコールをスズ触媒1重量倍に対し0.5～2.8倍用いる。特に1.0～2.3倍用いるのが好ましい。使用量が0.5倍以下であると、触媒量を0.05重量%程度の多量に用いても得られるポリマーの重合度が小さく粘度が低いので溶融紡糸等の成型が不可能となる。また、2.8倍以上使用する場合もアルコールが調節剤として働き重合を過度に制御するために、重合度を高くできない。この所定範囲内で用途に合せて、重合温度、触媒量と組合せて適宜選択する。

炭素数12のラウリルアルコールを用いる場合、グリコライドに対し約0.03重量%程度のオクタン酸第一スズを用いオクタン酸第一スズに対し約2.0倍程度のラウリルアルコールを使用して180℃で2時間重合させると、固有粘度1.21程度の無色のポリグリコール酸が得られ、紡糸用には最適のものが得られる。

本発明方法において、重合温度は100～180

特開昭58-13624 (3)

に留め置しておこなう。室温付近でも重合するが、分子活性を有するポリグリコール酸は得られない。重合温度は160から180℃の間である。特に温度が180℃より高いと着色が著しい。

本発明においては、通常、添加されている安定剤等で重合を防ぐことはない。また、必要とあれば、アセトニトリル、メチルベンゼン等の溶媒を用いて熱封を施す。レトロン性高沸点溶媒を希望するときはそれを可能である。

本発明の製造法は、グリコライドは通常公知(例えば、特許第4592号、または162号)の方法で行い、由来する物質は、特に記載されない。

本発明の重合は、通常、以下にして実施できる。

オキシ酢酸(グリコール酸) (10°C) を重合容器に入り、アルゴンガス(或は他のアルゴンガス)を充満する。この後、アルゴンガスを100から180℃の間に保ち、10日から2時間で重合させた。

実施例1: 重合容器は、内径φ10mmの小瓶: 本体とカバーとで構成される。オクタン酸第一スズ(0.03重量%、触媒として、 10^{-5} モル)の存在下、アルゴンガス(或は他のアルゴンガス)を充満する。この後、アルゴンガスを100から180℃の間に保ち、真空(1~2mmHg)で2時間で重合させた後、アルゴンガスを充満する。この後、アルゴンガスを180℃で加熱した。重合時間は2時間である。生成物を容器から取り出し、粉碎機(小型粉碎機)で粉碎し、小形粉碎機で粉碎した。得られたポリグリコール酸19.9gが得られた。この重合物の粘度を測定すると、固有粘度は1.24を示し245℃の溶融粘度では1.12を示す。この空気中で3倍延伸した結果が得られ、 $1.0 \times 10^4 \text{ mm}^2$ の良好な繊維を得た。

実施例2~4:

ラウリルグリコール酸をグリコライドに対し、

冷却後容器より取り出し、無色のポリグリコール酸を得る。このようにして得られたポリグリコール酸は分子量は約1万から約10万の間にあり、エノール(10重量部)とトリクロルエノール(7重量部)の混合溶媒中30±0.1℃、濃度0.5%で測定した時、少なくとも約1.0以上の固有粘度を示し、生体内吸収性ポリマーとして、外科用縫合糸などへの使用に適したもののが得られる。また色調の良好なことより、商品価値があり他に多くの医学用途にも適用可能である。

次に本発明の実施例を示して、さらに具体的に説明する。

なお、実施例中の固有粘度は、重合生成物をエノール(10重量部)とトリクロルエノール(7重量部)の混合溶媒に溶解し、ウベローデ粘度計を用いて30±0.1℃、濃度0.5%で測定した。

実施例1:

オキシ酢酸(グリコール酸)より得られたグリコライド(83.5~84.5℃)20gを肉厚の円

0.05gから0.09gの間に変え、実施例1と同様0.03重量%のオクタン酸第一スズの存在下180℃2時間で重合させた。但し、実施例1のみ重合温度を220℃で2時間で重合させた。結果を表1に示す。実施例2、3、10、11は比較例として示したものであり、実施例2、3、10で得られたポリグリコール酸は245℃での溶融粘度が低く、糸切れを生じ延伸不可能であつた。また実施例11で得られたポリグリコール酸は着色(濃かつ色)が著しかつた。

実施例12:

実施例1に示した製造方法に従い、ステアリルアルコール($C_{18}H_{37}OH$)12.0mg(0.06重量%、 4.4×10^{-5} モル、オクタン酸第一スズ触媒の2.0重量倍)を使用して、グリコライド20gを180℃で2時間加熱すると、19.5gの無色のポリグリコール酸が得られた。このポリマーの固有粘度は1.10であつた。

表 1

| 実施例 | ラクリルアルコール $C_{12}H_{25}OH$ | | 重合温度 | ポリグリコール酸 $(COCH_2CO)_n$ | | |
|-------------|-------------------------------|----------------------|-------|----------------------------|---------|--------|
| | 重量% | 重合倍率/オクタノ酸ジエチル 重量 | | mp(°C) | 分解点(°C) | 屈折率(n) |
| 2 (比較例) | 0.00 | 0.0 | 180°C | 220 | 254 | 0.81 |
| 3 (比較例) | 0.01 | 0.3 | ※ | 220 | 252 | 0.94 |
| 4 | 0.02 | 0.7 | ※ | 220 | 250 | 1.07 |
| 5 | 0.03 | 1.0 | ※ | 220 | 245 | 1.12 |
| 6 | 0.05 | 1.7 | ※ | 220 | 258 | 1.16 |
| 7 | 0.06 | 2.0 | ※ | 220 | 265 | 1.21 |
| 8 | 0.07 | 2.3 | ※ | 220 | 263 | 1.17 |
| 9 | 0.08 | 2.7 | ※ | 220 | 260 | 1.06 |
| 10 (比較例) | 0.09 | 3.0 | ※ | 220 | 260 | 0.84 |
| 11 (比較例) | 0.01 | 0.3 | 220°C | 220 | 249 | 0.85 |